

De Maastricht Aging Study (MAAS)

Citation for published version (APA):

Jolles, J., van Boxtel, M. P. J., Ponds, R. W. H. M., Metsemakers, J. F. M., & Houx, P. J. (1998). De Maastricht Aging Study (MAAS): het longitudinaal perspectief van cognitieve veroudering. *Tijdschrift voor Gerontologie en Geriatrie*, 29(3), 120-129.

Document status and date:

Published: 01/01/1998

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

De Maastricht Aging Study (MAAS)

Het longitudinaal perspectief van cognitieve veroudering

J. Jolles^a, M.P.J. van Boxtel^a, R.W.H.M. Ponds^a, J.F.M. Metsemakers^b en P.J. Houx^a

Samenvatting

De Maastricht Aging Study (MAAS) heeft tot doel het in kaart brengen van de gangbare veroudering van cognitieve functies. De belangrijkste vragen van MAAS zijn kortweg: wie gaat wanneer op welke cognitieve functies achteruit, en welke biomedische dan wel psychosociale factoren kunnen dit proces beïnvloeden? Het onderzoek omvat vier onafhankelijke panelstudies waarin een groep van 1.900 bij aanvang gezonde personen gedurende 12 jaar in de tijd wordt gevolgd wat betreft onder meer gezondheidskenmerken en neurocognitieve status. Uitgegaan wordt van een voor leeftijd (bereik 24 tot 81 jaar), geslacht en functieniveau gestratificeerde steekproef uit een patiëntenregister van samenwerkende huisartspraktijken. De aard en opzet van MAAS worden in dit artikel uiteengezet en een aantal bevindingen uit de cross-sectionele aanvangsmeting worden samengevat. De volgende onderdelen komen aan bod: algemene aspecten van geheugen en aandacht in relatie tot veroudering, cognitief functioneren na hersenschudding en anesthesie, lichamelijke conditie (fitheid, morbiditeit en vasculaire risicofactoren, zoals bloeddruk) als voorspeller van cognitieve functie, en tot slot cognitieve klachten en metageheugen.

Summary: *The Maastricht Aging Study (MAAS): the longitudinal perspective of cognitive aging.* The Maastricht Aging Study (MAAS) was designed to specify the usual and pathological aging of cognitive function. In short, the main questions of MAAS are: who deteriorates when in which aspects of cognitive function, and what biomedical or psychosocial factors can be identified that may act as mediators in this process? The study comprises four independent panel studies in which a group of 1,900 initially healthy individuals are followed for a period of 12 years with respect to health characteristics and neurocognitive status. For this purpose a sample was drawn from a patient register of collaborating general practitioners, stratified by age (range 24 to 81 years), sex and general ability level. Rationale and design of MAAS are discussed and some findings from the cross-sectional baseline measurement

are summarized: general aspects of memory and attention in aging, cognitive functioning after brain trauma and general anesthesia, physical condition (fitness, morbidity and vascular risk factors, such as blood pressure) as predictors of cognitive function, and finally cognitive complaints and metamemory.

Trefwoorden: cognitieve functie, geheugen, veroudering, dementie, risicofactoren

Tijdschr Gerontol Geriatr 1998;29:120-9

1. Veroudering: het cognitieve perspectief

1.1 Patronen van cognitieve veroudering

In de afgelopen decennia is goed gedocumenteerd dat het ouder worden gepaard gaat met aantoonbare vermindering van het cognitief functioneren. Geheugenprocessen, aandacht, probleemoplossend vermogen en vele andere cognitieve functies en vaardigheden nemen af met de leeftijd.^{1,2} Pas in de laatste jaren wordt duidelijk dat achteruitgang niet bij elk individu op hetzelfde moment in het leven plaatsvindt: er zijn individuele verschillen. Deze leiden tot aparte trajecten in de cognitieve veroudering. Volgens de eminente verouderingsonderzoeker Rabbitt is het een van de hoofdvragen van de cognitieve gerontologie om deze trajecten te onderzoeken, en om na te gaan door welke factoren deze mogelijk worden verklaard.³ Dat is een van de hoofddoelstellingen van de Maastricht Aging Study (MAAS) die in dit artikel nader wordt beschreven.⁴

Het standpunt dat er verschillende patronen zijn in de cognitieve veroudering stamt uit de jaren tachtig. De onderzoekers Rowe en Kahn publiceerden in 1987 een artikel in *Science* dat erg invloedrijk zou blijken te zijn.⁵ Zij stelden dat er verschillende vormen van veroudering zijn: *successful* en *usual*. Stones en anderen hebben dit verder uitgewerkt.⁶ In hun optiek komt de succesvolle vorm van veroudering neer op de veranderingen die leeftijds-intrinsiek zijn. Zo geformuleerd hangt 'succes' dus samen met het uitblijven van potentieel schadelijke, leeftijds-extrinsieke factoren. Het is evenwel ook mogelijk dat er leeftijds-extrinsieke factoren zijn die het functioneren positief kunnen beïnvloeden, protectieve factoren dus, zoals een hoge opleiding. De normale ('usual') veroudering is vervolgens de veroudering die men gewoonlijk tegenkomt. Bij deze soort veroudering gaat het om een samenhang van de leeftijdsintrinsieke processen met leef-

^a Vakgroep Psychiatrie en Neuropsychologie, Universiteit Maastricht

^b Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Universiteit Maastricht

Correspondentie:

J. Jolles, European Graduate School of Neuroscience (EURON), Universiteit Maastricht, Vakgroep Psychiatrie en Neuropsychologie, Postbus 616, 6200 MD Maastricht. Tel.: 043-3881041, fax: 043-3671096, email: j.jolles@np.unimaas.nl. MAAS is bereikbaar op internet via <http://www-np.unimaas.nl/maas/maas.html>

tijdsextrinsieke factoren. Voorbeelden van deze laatste zijn medisch-biologisch, zoals het gebruik van alcohol en bepaalde medicijnen en mogelijk het ondergaan van een hersenletsel of operatie onder algehele anesthesie.^{7,8} Daarnaast zijn psychosociale factoren zoals langdurige overwerktheid en opleidingsniveau mogelijk van invloed. Men neemt aan, dat cognitieve functies en vaardigheden die toch al worden aangedaan door de biologische veroudering door genoemde leeftijdsextrinsieke factoren nog extra verminderen.^{8,9} Een derde soort veroudering die Stones e.a. onderkennen heeft betrekking op personen die lijden aan een pathologisch verouderingsproces, zoals het geval is bij dementie.⁶ Ongeveer tweederde van de patiënten met dementie lijdt aan de ziekte van Alzheimer. Van alle personen boven de 65 jaar heeft circa 3% dementie. Van mensen boven de 84 jaar gaat het al gauw om meer dan 20%.¹⁰ Veel ouderen hebben dan ook een grote angst om dement te worden. Een probleem met onthouden of vergeten wordt door veel ouderen dan ook gezien als een voorbode van dementie. Tenslotte zien Stones e.a. nog de vierde soort veroudering, het gevolg van pathologische processen in combinatie met een terminale aandoening. Tot dusver is onduidelijk welke factoren bepalend zijn voor het traject dat een individu bij de cognitieve veroudering zal gaan volgen: succesvol, normaal of pathologisch. Deze onduidelijkheden zijn het motief voor de grote studie naar de hersen- en cognitieve veroudering die in het kader van het NESTOR-programma sinds 1992 wordt uitgevoerd aan de Universiteit Maastricht. In de volgende paragrafen wordt ingegaan op de vragen die onderzoekers zich hebben gesteld, over hun aanpak, over de belangrijkste resultaten die tot nu toe verkregen zijn en over het onderzoek dat in de komende periode zal worden uitgevoerd. Eerst zal echter een nadere inkadering worden gegeven van het begrip cognitieve veroudering.

1.2. Cognitieve veroudering verklaard?

Zoals gezegd gaat met het ouder worden niet iedereen even snel cognitief achteruit en ook neemt niet elke functie noodzakelijk in dezelfde mate af. In een model voor cognitieve veroudering moeten deze inter- en intraindividuele verschillen worden opgenomen. Dergelijke modellen ontbreken echter tot op de dag van vandaag. Cognitief verouderingsonderzoek dat de laatste jaren is uitgevoerd, gaat in meerderheid niet verder dan het in kaart brengen van associaties. De variabelen die typisch de sterkste samenhang vertonen met cognitieve prestaties – de 'grote variantieverklaarders' – zijn *leeftijd, geslacht en opleidingsniveau*. Wanneer van een niet-ziek en niet-dement individu deze parameters bekend zijn, kunnen diens cognitieve prestaties al redelijk goed wor-

den voorspeld. Een belangrijk deel van de cognitieve gerontologie richt zich op de aanvulling van deze lijst van verklarende variabelen en het onderbrengen van deze variabelen in een toetsbaar verklaringsmodel. Veel studies suggereren dat biomedische factoren een grote rol spelen. Zo hebben Houx en anderen gevonden dat ooit in het leven doorgemaakte gezondheidsincidenten geassocieerd zijn met een verminderde cognitieve prestatie, vooral op latere leeftijd.^{8,11-13} Dit is het concept van *Biological Life Events* (BLE). Voorbeelden van BLE zijn: het doorgemaakt hebben van operaties of hersenschuddingen, of langdurig gebruik van psychoactieve geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen.

Satz introduceerde (opnieuw) het concept van *Brain Reserve Capacity* (BRC) als verklaringsmodel voor individuele verschillen in cognitieve functies.¹⁴ Hij stelt dat ieder orgaansysteem met het ouder worden minder reservecapaciteit heeft. Wat de cognitieve veroudering aangaat blijve ook de hersenen niet gespaard: ook hier raakt de 'rek' eruit en neemt de hoeveelheid informatie die door de hersenen verwerkt kan worden af met het ouder worden. Duidelijk echter is dat er grote verschillen bestaan tussen personen van dezelfde leeftijd wat betreft de doelmatigheid en snelheid waarmee cognitieve processen plaats vinden. Deze verschillen nemen verder toe naarmate oudere personen worden onderzocht. Satz suggereert dat de reservecapaciteit van de hersenen ervoor zorgt dat mensen een aanslag op het brein (door bijvoorbeeld BLE) kunnen doorstaan zonder dat er stoornissen hoeven op te treden. Wel zou door zo'n aanslag de BRC afnemen zodat bij een volgende ingrijpende gebeurtenis alsnog stoornissen kunnen optreden. Het denkbaar dat BRC bevorderd wordt door niet biologische factoren, zoals een hoge opleiding of intelligentie. Die zouden dus als het ware als een beschermende of *protectieve* factor werken, terwyl BLE als risicofactoren beschouwd kunnen worden. MAAS stelt zich ten doel om de veronderstelde samenhang van de cognitieve veroudering en de verschillende protectieve en risicofactoren in kaart te brengen.

1.3. Doelstellingen en onderzoeksvragen

In MAAS worden verschillende verklaringen onderzocht voor de toenemende variatie in cognitieve functies en vaardigheden en klachten over cognitief functioneren gedurende het leven. Uit geleide van Rabbitts inzichten wordt onderzoek gedaan naar mogelijk differentiële achteruitgang van cognitieve vermogens in die zin dat sommige functies relatief vroeg in het leven lijken achter te gaan, en andere pas later.³ De centrale vraag hierbij steeds welke factoren de achteruitgang palen. De nadruk ligt hierbij op de relatieve l

drage van medisch-biologische factoren enerzijds (zoals [risicofactoren voor] lichamelijke ziekte), en psychosociale en demografische factoren anderzijds (woon-, werk- en leefomstandigheden, of leefwijzen). De belangrijkste vragen zijn de volgende:

- 1 – *wanneer* treedt cognitieve achteruitgang op in een mensenleven?
- 2 – *wie* gaat het eerst achteruit, en zijn er kenmerken van personen die een achteruitgang versterken, dan wel juist tegenhouden?
- 3 – *wat* gaat achteruit: alle cognitieve functies even hard, of kan er een onderscheid gemaakt worden in de snelheid waarmee verschillende cognitieve functies afnemen met het ouder worden?
- 4 – *welke* factoren zijn een voorspeller voor een ziekelijke vorm van hersen- en cognitieve veroudering? En welke voorspellen een normale of succesvolle veroudering?

MAAS zet het eerdere onderzoek van de onderzoeksgroep naar BLE voort en is verder uitgebreid met demografische en psychosociale factoren.^{7,8} Met de uitkomsten van het onderzoek wordt beoogd de *life-time* ontwikkeling van cognitieve functies in kaart te brengen en een bijdrage te leveren aan het instandhouden van de onafhankelijkheid en de kwaliteit van leven van ouderen.

De aard en omvang van de beschreven onderzoeksvragen vereisen een grootschalige onderzoeksoptzet. In MAAS participeren in totaal tweeduizend bij aanvang gezonde mensen van 25 tot 80 jaar. De gekozen opzet is die van een gemengd cross-sectioneel en longitudinaal onderzoek.

2. Methodologie en algemene opzet

2.1. Steekproefkader

Deelnemers aan MAAS zijn betrokken uit het patiëntenbestand van het RegistratieNet Huisartspraktijken (RNH), dat wordt beheerd door de vakgroep Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Maastricht.¹⁵ Het RNH is een samenwerkingsverband van 22 huisartspraktijken, voornamelijk in de regio Zuid-Limburg. De beschikbaarheid van een dergelijk bestand met continue morbiditeitsregistratie werd als belangrijkste voordeel gezien van het gebruik van RNH als steekproefkader voor MAAS.

Personen met gediagnosticeerde pathologie van het centrale zenuwstelsel met mogelijke gevolgen voor het cognitief functioneren werden aanvankelijk van deelname aan de studie uitgesloten: cerebrovasculaire ziekten, tumoren en congenitale malformaties, multiple sclerose, parkinsonisme, epilepsie, dementie, organische psychose, schizofrenie, affectieve psychose, en mentale retardatie. Verder diende de score op de Mini-Mental State Examination (MMSE) geen indicatie te geven voor cognitieve stoornissen (i.e. score ≥ 24).¹⁶

2.2. Opzet

De eerste, cross-sectionele fase van MAAS bestond uit vier cross-sectionele panel studies, genaamd A1–A2–A3–A4. Deze hebben achtereenvolgens plaatsgevonden in 1993–1995. De longitudinale follow-up wordt uitgevoerd in de periode 1996–2006. In de longitudinale fase vinden de herhalingsmetingen plaats in ieder panel, en wel om de 3 jaar bij personen ouder dan 50 jaar, en om de 6 jaar bij personen jonger dan 50 jaar. De studie omvat hiermee voor ieder individu een tijdsperiode van minimaal 12 jaar. Aan de eerste panelstudie ging een postaal vragenlijstonderzoek vooraf onder ruim 2.000 personen uit het RNH (zie ook §3.4). Binnen ieder panel werd gestratificeerd naar leeftijd (12 discontinue klassen van 25 ± 1 jaar, 30 ± 1 jaar, 35 ± 1 jaar, ..., 80 ± 1 jaar), geslacht, en niveau van beroepsmatig functioneren (Level of Occupational Achievement - LOA, in 2 klassen). De bedoeling van de stratificatie op deze achtergrondkenmerken is om vertekening in uitkomstvariabelen beter te kunnen controleren.

Zowel de basismeting als de herhalingsmetingen bestaan uit een vragenlijstonderzoek en een uitgebreid medisch en neurocognitief screeningsonderzoek van in totaal 2,5–3 uur. Verder worden van alle deelnemers de medische probleemlijstgegevens uit het RNH betrokken op het moment van testonderzoek. Deze medische informatie kan anoniem met de testgegevens gecombineerd worden. De volledige inclusieprocedure wordt elders beschreven.^{4,17}

2.3. Kernvariabelen

Informatie die van deelnemers wordt verzameld is grofweg in te delen in drie clusters: medisch-biologisch, psychosociaal en neurocognitief.⁴

2.3.1. Medisch-biologisch

Als aanvulling op de RNH-morbiditeitsstatus wordt een morbiditeitsvragenlijst afgenomen, waarmee specifieke aandoeningen kunnen worden vastgesteld en nadere informatie wordt verkregen over zorgconsumptie en medicijngebruik. Tijdens het testonderzoek vindt basale antropometrie plaats (lengte/gewicht, taille/heup omtrek, hoofdomtrek). Tevens wordt de bloeddruk gedurende een half uur herhaaldelijk gemeten, en wordt de functie van oog en oor bepaald. Er wordt bloed afgenomen ten behoeve van specifieke bepalingen (o.m. micronutriënten, Apo-E).

2.3.2. Psychosociaal en functioneel

In de uitgebreide MAAS-vragenlijst is een aantal standaardlijsten opgenomen over het psychologisch functioneren (o.m. Symptom Check List SCL-90, subschalen angst/depressie en slaap), metageheugen (Metamemory In Adulthood,

MIA), affect (Positive And Negative Affect Scale, PANAS), depressiviteit (Center of Epidemiological Studies Depression scale, CES-D) en levenssatisfactie (Satisfaction With Life Scale, SWLS), functionele status (Vragenlijst Omtrent Ervaren Gezondheid, VOEG-21, RAND-36, COOP/WONCA functiekaarten, neurovegetatieve klachten) evenals vragen over het beroepsmatig functioneren, de sociale omgeving en leefstijlen.

2.3.3. Neurocognitief

Voor MAAS zijn tests geselecteerd die in eerder (neuropsychologisch) onderzoek gevoelig zijn gebleken voor diffuse hersenschade en effecten van veroudering. Immers, geheugenklachten kunnen bepaald zijn door een objectieve achteruitgang in het proces van geheugenopslag of in het terugzoeken uit het geheugen, maar ook door stoornissen in andere neurocognitieve functies. Een geheugenklacht kan bijvoorbeeld het gevolg zijn van een stoornis in de aandacht of concentratie, maar kan ook samenhangen met een algemene traagheid, waardoor zintuiglijke prikkels minder efficiënt worden verwerkt. Ook problemen met planning en gedragsorganisatie, c.q. executieve functies kunnen debet zijn aan de functiestoornissen. Daarom is een onderzoeksbatterij samengesteld waarin genoemde functies en vaardigheden worden gemeten. De belangrijkste functiedomeinen die hiermee worden gesondeerd zijn intelligentie (verkorte Groningen Intelligentie Test, GIT, Nederlandse Leesvaardigheids Test, NLV) geheugenprocessen (o.m. 15-Woorden-Leertest), psychomotoriek (Tapping, Letter-Digit Substitutie Test), en hogere aandachtsfuncties alsmede cognitieve flexibiliteit (Stroop Kleur-Woord Test, Concept Shifting Test). Genoemde batterij van 'rode-draad-tests' is afgenomen bij alle 2.000 personen. Additionele tests zijn afgenomen bij subgroepen van MAAS. Het geheel omvat de volledige Maastrichtse Neurocognitieve Testbatterij, een compacte set van tests die een algemene indruk geeft van de belangrijkste cognitieve domeinen. Door haar korte duur (circa een half uur) is zij goed bruikbaar in cognitief epidemiologisch onderzoek en voor therapievergelijkend onderzoek. Momenteel wordt de batterij gebruikt in een aantal multicenteronderzoeken in Nederland en Europa (o.a. ERGO/Rotterdam studie bij 1.200 gezonde ouderen en de International Study on Post-Operative Cognitive Disorder [ISPOCD] studie in samenwerking met een tiental buitenlandse centra bij 1.400 oudere operatiepatiënten).

2.4. Pre-klinisch onderzoek

In de follow-up fase wordt, wanneer daar aanleiding voor bestaat, aanvullend onderzoek verricht naast het sceenend medisch en cognitief onder-

zoek. Personen die op een aantal psychometrische criteria cognitieve achteruitgang vertonen, of bij wie aanwijzingen worden gevonden voor beginnende dementie (MMSE en gedragsobservatielijst [Détérioration Cognitive Observée DECO]) of depressiviteit (CES-D), worden uitgenodigd voor een klinisch-diagnostisch onderzoek door een arts en een neuropsycholoog. Met behulp van het CAMDEX-N protocol (Nederlandse versie van de Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly) kan eventueel bestaan de psychopathologie worden vastgesteld, zoals beginnende dementie of depressie. Verder vindt er bij deze personen MRI-onderzoek van de hersenen plaats. Speciaal wordt hierbij gekeken naar afwijkingen in de witte stof en het volume van specifieke hersendelen (o.m. hippocampus, temporale kwab en entorhinale cortex).

3. Resultaten

3.1. Respons

Van de in totaal ruim 10.000 personen die via de huisarts werden aangeschreven ten behoeve van het cross-sectionele deel van het onderzoek (A t/m A4) bleek 43% bereid tot deelname. Personen van middelbare leeftijd toonden meer belangstelling voor deelname dan de jongste en oudste groepen. Verder waren vrouwen eerder geneigd om deel te nemen in de jongste groep (het omgekeerde was het geval in de oudere leeftijdscategorieën) en doorgaans toonden hoger opgeleide personen meer belangstelling voor deelname. Er bleek geen duidelijk verschil te bestaan tussen de uiteindelijke deelnemers en niet-deelnemers aan het testprogramma wat betreft door de huisarts geregistreerde medische problemen.

3.2. Cognitief functioneren

3.2.1. Geheugen en informatieverwerking

Conform eerder onderzoek werd vastgesteld dat de achteruitgang van het cognitief functioneren consistent is en meetbaar vanaf de jong-volwassenheid. Figuur 1 geeft de gegevens voor de prestatie op de 15-Woorden-Leertest; iedere leeftijdsklasse bestaat uit ongeveer 300 individuen. De onmiddellijke herinnering (immediate recall), de uitgestelde herinnering (delayed recall) en de uitgestelde herkenning (delayed recognition) zijn weergegeven in vergelijking tot jong-volwassenen. Opmerkelijk is het feit dat vanaf 35-40 jaar een prestatieverschil al duidelijk waarneembaar is. Dit verschil is het meest uitgesproken op de uitgestelde herinnering, en hier lijkt van een discontinuïteit met leeftijd sprake te zijn. Zelfs relatief jonge personen van 35-40 jaar presteren op de uitgestelde herinnering al minder dan jong-volwassenen, terwijl zich dit bij uitgestelde herkenning nauwelijks voordeed, zelfs niet bij ouderen. Ook de snelheid van informatieverwerking is dit n

meer uitgesproken. Het leeftijdsverschil bij de prestatie op een eenvoudige snelheidstest (Stooptest I: kleurnamen lezen) is kleiner dan bij een complexe test (Strooptest III: kleur/woordinterferentie; zie figuur 2). Ook voor andere cognitieve snelheidstests werden dergelijke bevindingen gedaan. Dit suggereert dat inderdaad bepaalde cognitieve functies eerder achteruitgaan dan andere, in het bijzonder de snelheid van informatieverwerking in complexe taaksituaties.

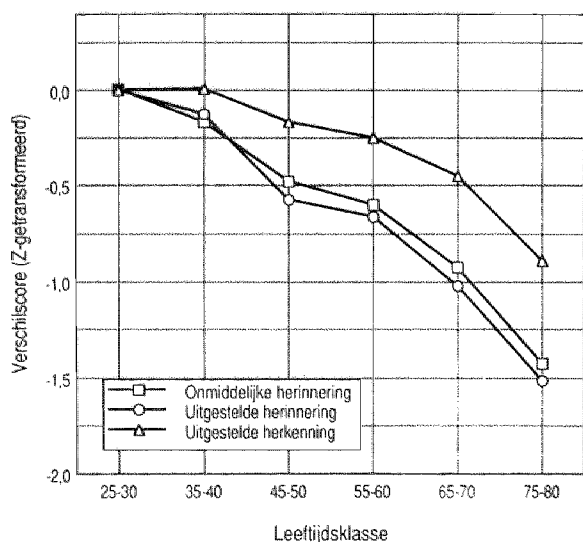
3.2.2. BLE: Neurotrauma en anesthesie

Uit eerder onderzoek van deze onderzoeksgroep was gebleken dat het doorgemaakt hebben van zelfs een lichte hersenschudding langdurige gevolgen kan hebben voor het cognitief functioneren.^{11,13,18,19} Recentelijk is onderzoek gedaan bij jonge en oude groepen patiënten die ooit een licht trauma hadden ondergaan.²⁰ Vastgesteld is, dat ouderen jaren na een licht hersentrauma slechter presteren op diverse neurocognitieve tests. De resultaten suggereren, dat het effect van een licht schedel-hersentrauma de 'normale' leeftijdgeassocieerde achteruitgang vervroegt. Ook voor 'whiplash' (acceleratie-deceleratietrauma) zijn soortgelijke bevindingen gedaan.^{20,21} Met betrekking tot het effect van operaties onder algehele anesthesie blijkt ongeveer 10% van de

ouderen die een operatie ondergaan, daar na drie maanden nog gevolgen van te ondervinden.²² Een case-control studie op de MAAS-database, waarin personen met en zonder operatie werden vergeleken, gaf geen bevestiging voor de hypothese. De personen die ooit een operatie hadden ondergaan, hadden een soortgelijke prestatie als geselecteerde controles.²³ Ook in de *at risk* subgroep van bejaarden of hoogbejaarden, en mensen met cardiovasculaire risicofactoren bleek geen verschil met controles te bestaan. De oorzaak van de niet eensluidende bevindingen moet waarschijnlijk opnieuw worden gezocht in methodologische verschillen tussen de diverse onderzoeken. Momenteel wordt bestudeerd of andere BLE mogelijke risicofactoren zijn voor versnelde achteruitgang.

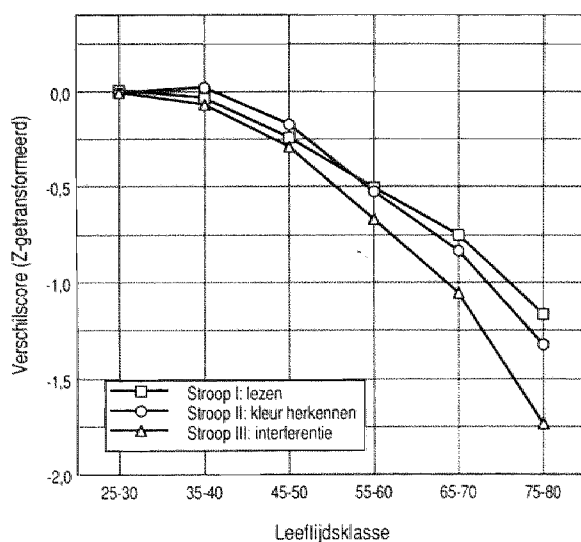
3.2.3. Testnormering

De cross-sectionele fase van MAAS is voltooid. Van een zeer breed scala aan tests, schalen en gecomputeriseerde taken zijn goed gedocumenteerde gegevens beschikbaar gekomen.⁴ De meetgegevens uit MAAS over 140 subjecten in discontinue leeftijdsklassen van 25 tot 80 jaar worden momenteel genormeerd, gestratificeerd naar leeftijd, geslacht en sociale achtergrond. Deze testnormering is een belangrijk aspect van MAAS,



Figuur 1 (§ 3.2.1)

Prestatie op de 15-Woorden-Leertest in MAAS panels A1-4 (N = 1.860) uitgezet naar leeftijd: Z-getransformeerde scores voor onmiddellijke herinnering, de uitgestelde herinnering en uitgestelde herkenning, uitgedrukt als verschil in prestatie ten opzichte van jongvolwassenen (25-30 jaar). Aangegeven zijn de (gestandaardiseerde) verschilsscores ten opzichte van de jongste groep.
[Performance on 15-Word Learning Test in MAAS panels A1-4 (N = 1,860) by age level: Z-transformed scores of immediate recall, delayed recall, and delayed recognition compared to young adults (25-30 years). Displayed are the (standardized) difference scores compared to the youngest group.]



Figuur 2 (§ 3.2.1)

Prestatie op de Stroop Kleur-Woord Test in MAAS panels A1-4 (N = 1.860) uitgezet naar leeftijd: Z-getransformeerde scores voor leessnelheid, kleur herkennen en kleur/woord interferentie, uitgedrukt als verschil in prestatie ten opzichte van jongvolwassenen (25-30 jaar). Aangegeven zijn de (gestandaardiseerde) verschilsscores ten opzichte van de jongste groep.
[Performance on 15-Word Learning Test in MAAS panels A1-4 (N = 1,860) by age level: Z-transformed scores of immediate recall, delayed recall, and delayed recognition compared to young adults (25-30 years). Displayed are the (standardized) difference scores compared to the youngest group.]



vanwege het verouderd zijn of ontbreken van leeftijd-specifieke normen ten behoeve van klinisch onderzoek.

3.3. Gezondheid en cognitieve functie

3.3.1. Lichamelijke 'fitheid'

In een tweetal deelstudies is het mogelijke verband tussen twee aspecten van lichamelijke fitheid en cognitieve functie onderzocht: habituele activiteit zoals gemeten met een vragenlijst die het gemiddelde dagelijkse energieverbruik weerspiegelt en het aërobe uithoudingsvermogen zoals gemeten met een fietsergometertest.^{24,25} Hieruit bleek dat met name de tests die de snelheid van informatieverwerking indexeren gevoelig zijn voor verschillende aspecten van fitheid: een hoger niveau van lichamelijke fitheid hing samen met een betere prestatie. Interactie-effecten van fitheidsvariabelen en leeftijd op cognitieve uitkomstmaten lieten zien dat het belang van fitheid toe lijkt te nemen met het ouder worden.

3.3.2. Morbiditeit

Bepaalde aspecten van lichamelijke gezondheid zijn herhaaldelijk in verband gebracht in zowel normale als pathologische veroudering van cognitieve functies. Op de eerste drie panels (N=1.360) is nagegaan wat de voorspellende waarde is voor cognitieve functie van door de huisarts geregistreerde morbiditeit.²⁶ Afhankelijke variabele was de prestatie op tests voor onder meer geheugen en twee aspecten van de informatieverwerkingssnelheid (simpel en complex). Uit de verschillende regressieanalyses waarin werd gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en opleidingsniveau kwam naar voren dat diabetes mellitus sterk negatief geassocieerd was met de prestatie binnen alle onderzochte cognitieve domeinen. De voorspellende waarde van het hebben van insuline-afhankelijke en insuline-onafhankelijke diabetes was in omvang vergelijkbaar en kwam statistisch overeen met het effect van 20 jaar 'cognitief ouder' zijn. Meer specifieke negatieve associaties werden gevonden tussen chronische bronchitis en informatie-verwerkingssnelheid, en tussen ouderdomsslechthorendheid en verbaal geheugen. Enkelvoudige of in één predictor samengevoegde cardiovasculaire morbiditeit (inclusief hypertensie) bleek niet gerelateerd aan testprestaties. Uit dit onderzoek werd geconcludeerd dat klinisch onderkende morbiditeit als geheel matig kan bijdragen aan het verklaren van individuele verschillen in cognitieve prestatie. Er zijn echter specifieke, relatief vaak voorkomende aandoeningen, zoals diabetes en chronische bronchitis die leeftijd-gerelateerde achteruitgang in cognitieve functie kunnen versterken.

3.3.3. Vasculaire risicofactoren

Vooral epidemiologisch onderzoek naar risicofactoren voor pathologische cognitieve veroudering (i.c. dementie) heeft laten zien dat het vasculaire risicoprofiel voorspellende waarde kan hebben voor de hersenfunctie. De bloeddrukstatus is hieruit steeds als belangrijkste factor naar voren gekomen. Eén van de wegen waarlangs vasculaire risicofactoren de cognitieve status kunnen mediëren is via veranderingen in de cerebrale microvasculatuur en hierdoor veroorzaakte diffuse schade in corticale en subcorticale hersengebieden (met name de 'witte stof'). Deze schade kan klinisch lange tijd onopgemerkt blijven, totdat de integriteit van functionele systemen dermate is verstoord dat er klachten ontstaan. Er is nagegaan of vasculaire risicofactoren als bloeddrukstatus, rookgedrag en vetverdeling (taille/heupratio en Quetelet-index) een rol spelen in niet-pathologische cognitieve veroudering. Het bestaan van een samenhang met cognitieve testprestatie werd onderzocht in de eerste twee panels van totaal 936 personen.²⁷ Na correctie voor leeftijd, sexe en educatie bleek er geen duidelijk verband te bestaan tussen (herhaald gemeten) systolisch of diastolisch bloeddruk, rookgedrag of vetverdeling enerzijds en verschillende aspecten van cognitieve vaardigheden anderzijds. Analyse gestratificeerd naar leeftijdsklasse lieten eveneens geen verband zien. Alleen in een case-control opzet waarin personen met een volger gangbare criteria verhoogde bloeddruk ($\geq 140/90$ mmHg) werden vergeleken met leeftijd, geslacht en opleiding gematchte normotensieve personen werd op een algemene maat voor cognitieve snelheid een lagere prestatie van hypertensieve personen aangetoond.

Omdat bloeddruk een dynamisch begrip is en te genwoordig ook het dag/nachtverschil in bloeddruk als onafhankelijke vasculaire risicofactor wordt beschouwd, is in een ongeselecteerde subgroep van 115 personen 24-uurs ambulante bloeddrukmeting verricht.^{28,29} Een lager verschil tussen gemiddelde dag- en nachtbloeddruk hield verband met een lagere prestatie op verbaal geheugen en een lagere informatieverwerkingssnelheid (figuur 3). Deze bevinding kan wijzen op specifieke cerebrale schade als gevolg van een verstoord dag-/nachtritme van de bloeddruk, maar dient nader te worden onderzocht.

3.4. Cognitie subjectief en objectief

3.4.1. Vergeetachtigheid

Zoals bekend uit eerder onderzoek klagen veel mensen over vergeetachtigheid. In de postenquête zoals die is afgenomen voorafgaand aan de eerste cross-sectionele deelstudie van MAAS (A is aan alle ruim 2.000 respondenten gevraagd zij zichzelf vergeetachtig vonden.³⁰ Het leeftijds

bereik was 24 tot 86 jaar. In figuur 4 zijn de resultaten weergegeven. Ongeveer 40% van alle mensen vond zichzelf vergeetachtig. Zoals verwacht is er een duidelijke toename in vergeetachtigheid met leeftijd. Opvallend was echter het grote aantal jongeren die zich vergeetachtig vonden (circa 30%). De verwachting was dat ouderen hun vergeetachtigheid als meer hinderlijk zouden ervaren of dat men hierover meer bezorgd zou zijn. Dit bleek niet het geval. De ervaren hinder en zorg over de vergeetachtigheid verschilden nauwelijks tussen leeftijdsgroepen. Terugvertaald naar de algehele populatie gaat het hier dus om een zeer omvangrijke groep met geheugenklachten.

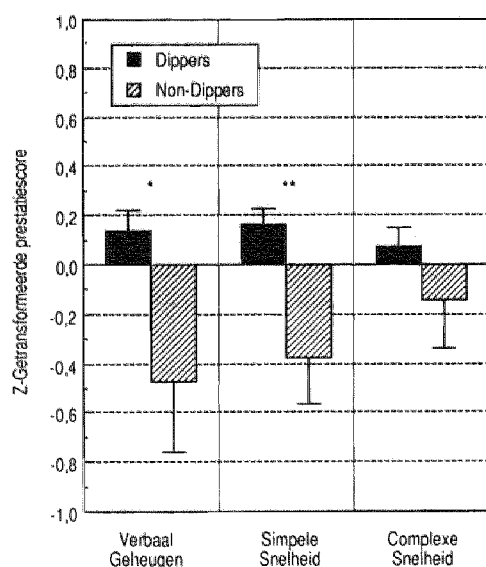
Behalve met leeftijd bleek vergeetachtigheid sterk samen te hangen met opleiding, subjectieve gezondheid (met name klachten over vitaliteit) en stemming. Personen die lager waren opgeleid, meer gezondheidsproblemen aangaven en meer depressieve klachten hadden, beoordeelden zichzelf vaker als vergeetachtig. Wanneer gevraagd werd naar mogelijke oorzaken van vergeetachtigheid, dan bleek er een duidelijke tweedeling te bestaan tussen jongeren en ouderen. Ouderen

noemden leeftijd als belangrijkste oorzaak, terwijl personen die jonger waren dan 50 jaar vaak omkeerbare oorzaken noemden zoals spanningen, emotionele problemen en onvoldoende concentratie.

3.4.2. Globale cognitieve achteruitgang

Nagegaan werd of de vaak beschreven achteruitgang in cognitieve vermogens ook in het subjectieve oordeel over die vermogens is terug te vinden.³¹ Met dit doel werd aan dezelfde groep van 2.000 proefpersonen gevraagd of men ook achteruitgang ervoer wat betreft snelheid van denken en beslissingen nemen, concentratie en verdeelde aandacht. Uit onderzoek met factoranalyse bleek dat dit duidelijk het geval was. Personen die een vermindering van het geheugen rapporteren, ervoeren ook een vertraging van het denken en hadden aandachtsproblemen. Subjectieve cognitieve veroudering betreft dus meer dan alleen achteruitgang van het geheugen, maar is veeleer globaal van aard, wat overeenkomt met de bevindingen bij testonderzoek.

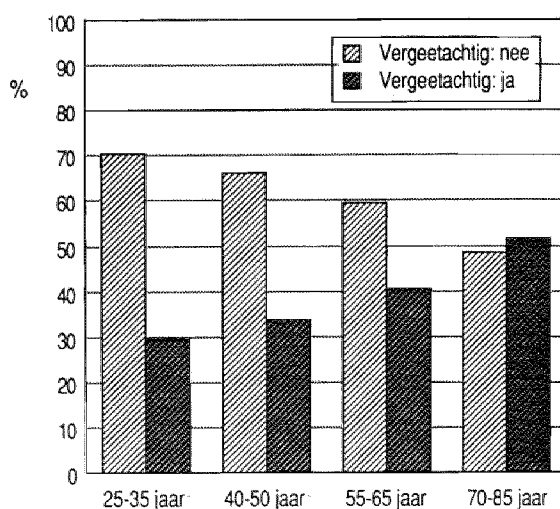
Verder werd nagegaan wat de verschillen zijn in subjectief cognitief functioneren wanneer van verschillende vergelijkingskaders wordt gebruik gemaakt. De respondenten werd gevraagd om hun huidig cognitief functioneren op drie manieren te beoordelen: in vergelijking tot leeftijdgenoten, in vergelijking tot hun eigen functioneren 5-10 jaar geleden en in vergelijking tot het functioneren toen men 25 jaar oud was. Achteruitgang in het cognitieve functioneren werd alleen gerapporteerd als aan de mensen werd gevraagd hun huidige functioneren te vergelijken met hun eigen functioneren op jongere leeftijd (5-10 jaar geleden of op 25 jarige leeftijd). Gevraagd zich te vergelijken met leeftijdgenoten, vindt men zich



Figuur 3 (§ 3.3.3)

Testprestatie van personen met een -fysiologische- nachtelijke bloeddrukdaling (zogenaamde 'dippers') vergeleken met voor leeftijd, geslacht en opleidingsniveau gematchte personen zonder nachtelijke bloeddrukdaling ('non-dippers'). Weergegeven zijn de Z-getransformeerde uitkomsten (+ standaardfout van het gemiddelde) op samengestelde cognitieve maten voor drie functiedomeinen (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$).

[Testperformance of individuals with nocturnal blood pressure drop ('dippers') compared with age, sex and education matched individuals without nocturnal blood pressure drop. Displayed are Z-transformed compound cognitive outcome measures (+ standard error of the mean) for three functional domains (* $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$).



Figuur 4 (§ 3.4.1)

Zelfgerapporteerde vergeetachtigheid als functie van de leeftijd (N = 1.971).

[Reported forgetfulness as a function of age (N = 1,971).]

gemiddeld iets beter functioneren dan zijn leeftijdgenoten – een fenomeen dat in de sociale psychologie bekend staat als 'illusoire superioriteit'. Wanneer men aan proefpersonen vraagt zich te vergelijken met leeftijdgenoten, zal er dus geen cognitieve achteruitgang worden gerapporteerd. Dit werd bevestigd in een onderzoek met de Cognitive Failure Questionnaire (CFQ) van Donald Broadbent.³² Deze vragenlijst bestaat uit 25 items over de frequentie van alledaagse cognitieve 'vergissingen' zoals een afspraak vergeten, verkeersborden over het hoofd zien, afgeleid raken in een gesprek of de weg kwijtraken. De lijst werd in MAAS afgenomen bij circa 1.400 proefpersonen in de leeftijd van 24-82 jaar. Opvallende bevinding was het ontbreken van elk leeftijdseffect: alledaagse cognitieve vergissingen kwamen bij jongeren en ouderen even vaak voor. Niettemin gaven ouderen aan dat het aantal vergissingen in de afgelopen jaren was toegenomen.

3.4.3. Metageheugen

De term metageheugen verwijst naar kennis en verwachtingen die mensen hebben over het functioneren, de ontwikkeling en de capaciteit van het eigen geheugen, alsmede het geheugen in het algemeen. Een bekende en door MAAS vertaalde en ingekorte metageheugenvragenlijst is de Metamemory in Adulthood (MIA) vragenlijst. De MIA bestaat uit 7 subschalen die kunnen worden omschreven als strategiegebruik, algemene kennis over de werking van het geheugen, inschatting van eigen geheugencapaciteit, ervaren achteruitgang van het geheugen, 'geheugenangst', geheugenmotivatie en ervaren controle over het eigen geheugen. De vragenlijst is in MAAS bij inmiddels ruim 3.000 proefpersonen afgenomen, waarbij onder meer gekeken is naar eventuele leeftijds-, geslachts- en opleidingsverschillen.^{33,34} Leeftijdseffecten werden gevonden voor capaciteit (ouderen geringere geheugencapaciteit), geheugenachteruitgang (ouderen meer achteruitgang), geheugenangst (ouderen gaven aan meer angst en spanning te ervaren op momenten dat er een beroep wordt gedaan op het geheugen) en motivatie (ouderen waren meer gemotiveerd goed te presteren in alledaagse geheugensituaties). Overigens waren de leeftijdseffecten in het algemeen minder groot dan men zou verwachten. In de literatuur wordt vaak gesuggereerd dat de geheugenproblemen van ouderen mede hun oorzaak vinden in onvoldoende kennis van het geheugen en vooral te weinig gebruik van geheugenstrategieën. Uit dit onderzoek bleek echter dat op zowel de kennis- als de strategieschaal van de MIA geen leeftijdsverschil bestond. Er werden nagenoeg geen geslachtsverschillen gevonden, terwijl opleidingseffecten (gecorrigeerd voor leeftijd) met name zichtbaar werden bij ge-

heugenangst (personen met lagere opleiding hadden meer angst), motivatie (personen met lagere opleiding waren meer gemotiveerd) en geheugenachteruitgang (lagere opleiding was geassocieerd met achteruitgang). Recent onderzoek in dezelfde groep laat zien dat personen die sociaal en lichamelijk actief zijn, hun geheugen positiever beoordelen (meer capaciteit, minder achteruitgang), ook wanneer gecontroleerd wordt voor leeftijd, opleiding en gezondheid.³⁵

3.4.4. Subjectief en objectief functioneren

Uit onderzoek blijkt meestal dat er geen of slechts matige correlaties bestaan tussen geheugentests en geheugenvragenlijsten. Ook in MAAS blijkt deze relatie nagenoeg te ontbreken. De leeftijdsgecorrigeerde correlatie tussen het algemene oordeel van deelnemers over het eigen cognitieve functioneren en een prestatie-index op een breec scala aan cognitieve tests varieert tussen de 0 en 0,08.³¹ Testprestaties verklaren ook maar een gering deel van de variantie op de MIA scores.³⁴ Ter verklaring van deze opvallende discrepantie wordt vaak gewezen op een aantal meettechnische problemen. De meeste geheugentests zouden onvoldoende een afspiegeling zijn van het geheugen van alledag (geringe *ecologische validiteit* en vergeetachtige personen zouden een geheugenvragenlijst niet betrouwbaar kunnen invullen, omdat men 'vergeet wat men vergeet' (de zogenaamde geheugenparadox). Verder is in geheugenvragenlijsten het referentiepunt niet altijd even duidelijk, hetgeen tot zeer wisselende resultaten kan leiden, zoals hierboven reeds uiteenzet.

Hoewel meettechnische problemen hier zeker een rol spelen, vormen die geen afdoende verklaring. Uit diverse onderzoeken blijkt dat het hebben van geheugenklachten op oudere leeftijd niet alleen afhangt van de testprestaties (het subjectieve oordeel is niet 'performance-driven'), maar voor een belangrijk deel bepaald wordt door persoonlijkheidsvariabelen (met name neuroticisme), psychisch welbevinden (angst en depressie), subjectief beleefde gezondheid en vooral verwachtingen en ideeën die ouderen hebben over hun eigen geheugenfunctioneren.³⁶ Dit laatst wordt wel aangeduid met de term 'memory self-efficacy', ofwel 'geheugen-zelfvertrouwen'. Dit zelfvertrouwen kan laag zijn, mogelijk gevoerd door stereotype opvattingen over het afnemen van het geheugen bij het ouder worden of door angst dement te worden. Het zelfvertrouwen dat mensen hebben in hun eigen geheugen correspondeert niet noodzakelijk met hun potentiële geheugencapaciteit. Niettemin is het bepalen voor de manier waarop men met geheugen omgaat in het dagelijks leven. Om deze reden blijft MAAS zich bezighouden met de determinante

van geheugenklachten, zoals stemming, persoonlijkheidsaspecten of omgevingsfactoren, ook om verdere aanknopingspunten te vinden voor behandeling van normale ouderdomsvergeetachtigheid. Een tweede belangrijke reden is de vraag of en in hoeverre cognitieve klachten een eerste signaal kunnen zijn van dementie in een stadium dat er verder nog geen klinische aanwijzing voor dementie bestaat.

4. Discussie

Zoals werd aangegeven, is een van de hoofddoelstellingen van MAAS het onderzoek naar determinanten van gangbare en ziekelijke vormen van cognitieve veroudering. Immers, personen die op een bepaald moment door de arts als dement worden gediagnosticeerd hebben vaak al jaren klachten over slechter onthouden, veranderde cognitie en persoonlijkheidsveranderingen. Ook lijken gedeprimeerdheid en een verminderde activiteit wat vaker voor te komen bij mensen in voorstadia van dementie. De kennis hierover is echter sterk gefragmenteerd. Er zijn geen groot-schalige studies waarbij op vergelijkbare wijze mensen met cognitieve klachten of stoornissen gedurende geruime tijd worden gevolgd. Alleen longitudinaal onderzoek kan antwoorden geven over determinanten van cognitieve stoornissen.

De eerste follow-upmeting van MAAS werd gestart in 1996. Vanaf dat moment worden alle personen ouder dan 50 jaar voor de tweede maal onderzocht. Iedere drie jaar wordt dat onderzoek herhaald, tot het jaar 2005. Omdat MAAS zoveel informatie heeft verzameld over demografie, gezondheid, klachten, biologische functies, cognitieve functies én psychosociale variabelen is MAAS in principe in staat om uitspraken te doen over de complexe onderlinge samenhang van deze factoren. Op dit moment al is het vrijwel zeker dat het ook gaat om die samenhang. Zo werd bijvoorbeeld vastgesteld in de MAAS-studie dat personen die ooit een hersentrauma hadden ondergaan op oudere leeftijd slechter presteren dan in leeftijd vergelijkbare mensen zonder hersentrauma. Trauma is ook een risicofactor voor het ontstaan van dementie, toch is het zeker niet zo dat alle mensen met trauma stoornissen krijgen, of dementie. Kennelijk zijn er weer andere factoren die het effect van trauma versterken of verzwakken. In MAAS wordt daarom mede gekeken naar de invloed van psychosociale factoren en opleiding of beroep, en naar verschillende medische condities die de cognitieve vermogens kunnen beïnvloeden.

De gegevens van een relatief kleine follow-up studie van personen met cognitieve klachten zonder dementie zijn inmiddels bewerkt (publicatie in voorbereiding). Hieruit bleek dat de ernst van cognitieve disfuncties een voorspeller was voor

dementie op het volgende meetmoment, enkele jaren later. Ook zijn aanwijzingen verkregen, dat oudere mensen met depressie sterker in cognitieve functie achteruit gegaan waren op het tweede meetmoment. In de vijf-jaarsfollow-up van een eerdere studie is het eerder cross-sectioneel vastgestelde BLE-effect longitudinaal bevestigd.

In MAAS zal in een volgende fase uitvoerig worden stilgestaan bij parameters die in het bloed worden bepaald. Het gaat bijvoorbeeld om genetische factoren waarvan momenteel bekend is, dat ze een voorspeller kunnen zijn voor de ziekte van Alzheimer. Ook veranderingen in de hersenen, zoals gemeten met hersenimaging, zullen in dit onderzoek worden gebruikt. Verwacht wordt dat een combinatie van verschillende variabelen het meeste inzicht zal geven in wat er nou eigenlijk bij ziekelijke vormen van veroudering van hersenen en cognitie gebeurt.

De MAAS-studie is een multidisciplinair onderzoeksprogramma. Neuropsychologen, onderzoeksartsen, huisartsen, gerontologen, psychiaters, neurologen, gezondheidswetenschappers en anderen werken er in samen. Dat is ook nodig want we weten nog relatief weinig van de relatie tussen hersenen en gedrag. De hersenen zijn op zichzelf al een moeilijk te doorgronden orgaan, nog los van veranderingen in functie als gevolg van het ouder worden. Een studie als MAAS is om een aantal redenen belangrijk. Verschillende wetenschappelijke disciplines rond het thema hersenveroudering worden door MAAS bij elkaar gebracht. Vanuit het oogpunt van gezondheidszorg is het zaak om met de nieuwe fundamentele kennis niet alleen de patiënten met ziekelijke vormen van veroudering te kunnen helpen, maar ook om iets te kunnen doen voor de grote groep ouderen zonder dementie, maar mét last van cognitieve klachten die de kwaliteit van leven aantasten. De verwachting is dat de gegevens uit dit onderzoek toepasbaar zullen zijn in de gezondheidszorg, en ook in de verbetering van de condities van ouderen in onze samenleving om zo een optimale kwaliteit van leven te bereiken. Immers, uit MAAS blijkt dat meer dan 50% van mensen ouder dan 50 jaar in meer of mindere mate last heeft van cognitieve beperkingen, wat in het licht van de 'dubbele vergrijzing' een grote naderende gezondheidszorgvraag impliceert.

Dankbetuiging:

Het MAAS onderzoek is mede mogelijk gemaakt door financiële ondersteuning van het Nederlands Stimuleringsprogramma Ouderenonderzoek –NESTOR– van de ministeries van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en van Onderwijs, Cultuur, en Wetenschappen (OCW), en verder van de Universiteit Maastricht en de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk onderzoek (NWO).

Literatuur

1. Poon LW. Differences in human memory with aging: Nature, causes and clinical implications. In: Birren JE, Schaie KW, eds. *Handbook of the psychology of aging*. New York: Van Nostrand Reinhold Co, 1985:427-62.
2. Jolles J. Cognitive, emotional and behavioral dysfunctions in aging and dementia. In: Swaab DF, Fliers E, Mirmiran M, van Gool WA, van Haaren F, eds. *Progress in Brain Research*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1986: 15-39. vol 70).
3. Rabbitt P. Applied cognitive gerontology: Some problems, methodology and data. *Appl Cognitive Psych* 1990;4:143-9.
4. Jolles J, Houx PJ, Boxtel MPJv, Ponds RWHM, eds. *Maastricht Aging Study: Determinants of cognitive aging*. Maastricht: Neuropsych Publishers, 1995.
5. Rowe JW, Kahn RL. Human aging: Usual and successful. *Science* 1987;237:143-9.
6. Stones MJ, Kozma A, Hannah TE. The measurement of individual differences in aging: the distinction between usual and successful aging. In: Howe ML, Stones MJ, Brainerd CJ, eds. *Cognitive and behavioral performance factors in atypical aging*. New York: Springer, 1990:181-218.
7. Houx PJ, Vreeling FW, Jolles J. Age-associated cognitive decline is related to biological life events. In: Iqbal K, McLachlin DRC, Winblad B, Wisniewski HM, eds. *Alzheimer's disease: Basic mechanisms, diagnosis and therapeutic strategies*. Chichester, UK: Wiley, 1991:353-8.
8. Jolles J, Houx PJ, Vreeling FW, Verhey FRJ. Cognitive aging, biological life events and primitive reflexes. *Neurosci Res Comm* 1993;13(suppl.1):S47-50.
9. Jolles J, Verhey FRJ, Riedel WJ, Houx PJ. Cognitive impairment in elderly people: Predisposing factors and implications for experimental drug studies. *Drugs Aging* 1995; 7:459-79.
10. Breteler MMB, Claus JJ, Duijn CMv, Launer LJ, Hofman A. Epidemiology of Alzheimer's disease. *Epidemiol Rev* 1992;14:59-82.
11. Houx PJ, Vreeling FW, Jolles J. Rigorous health screening reduces age effect on memory scanning task. *Brain and Cognition* 1991;15:246-60.
12. Houx PJ, Vreeling FW, Jolles J. Age-associated cognitive decline is related to biological life events. In: Iqbal K, McLachlin DRC, Winblad B, Wisniewski HM, eds. *Alzheimer's disease: Basic mechanisms, diagnosis and therapeutic strategies*. Chichester, UK: Wiley, 1991:353-8.
13. Houx PJ, Jolles J. Age-related decline of psychomotor speed: Effects of age, brain health, sex, and education. *Percept Mot Skills* 1993;76:195-211.
14. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology* 1993;7(3):273-95.
15. Metsemakers JFM, Höppener P, Knottnerus JA, Kocken RJJ, Limonard CBG. Computerized health information in the Netherlands: A registration network of family practices. *Br J Gen Pract* 1992;42:102-6.
16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini Mental State". *J Psychiat Res* 1975;12:189-98.
17. Boxtel MPJv. Physical health, vascular risk factors, and age-related cognitive decline [Doctoral Thesis]: Maastricht University, Maastricht, 1997.
18. Bohnen NI, Twijnstra A, Jolles J. Performance in the Stroop color word test in relationship to the persistence of symptoms following mild head injury. *Acta Neurol Scand* 1992;85(2):116-21.
19. Bohnen NI, Twijnstra A, Jolles J. Persistence of postconcussional symptoms in uncomplicated, mildly head-injured patients: A prospective cohort study. *Neuropsychiatr Neuropsychol Behav Neurol* 1993;6(3):193-200.
20. Klein M, Houx PJ, Jolles J. Long-term persisting cognitive sequelae of closed head injury and the effect of age. *J Nerv Ment Dis* 1996;184(8):459-67.
21. Klein M, Ponds RWHM, Houx PJ, Jolles J. Effect of test duration on age-related differences in Stroop interference. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997;18(1):77-82.
22. Möller JT, Cluitmans P, Rasmussen L, et al. Prolonged postoperative cognitive dysfunction in the elderly. *Lancet* 1998;351(March 21):857-61.
23. Dijkstra J, Jolles J. Cognitive functioning after general anaesthesia: results from a large cross-sectional population study. *JAGS* (in press) 1998.
24. Boxtel MPJv, Langerak K, Houx PJ, Jolles J. Self-reported physical activity, subjective health, and cognitive performance in older adults. *Exp Aging Res* 1995;22(4):363-79.
25. Boxtel MPJv, Paas FGWC, Houx PJ, Adam JJ, Teeken JC, Jolles J. Aerobic capacity and cognitive performance in a cross-sectional aging study. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29(10):1357-65.
26. Boxtel MPJv, Buntinx F, Houx PJ, Metsemakers JFM, Knottnerus JA, Jolles J. Prevalent morbidity as recorded by the general practitioner and cognitive performance in a normal aging population. *J Gerontol - Med Sci* 1998;53A(2):M146-54.
27. Boxtel MPJv, Gaillard C, Houx PJ, Buntinx F, Leeuw PWd, Jolles J. Can the blood pressure predict cognitive task performance in a healthy population sample? *J Hypertens* 1997;15(10):1069-79.
28. Boxtel MPJv, Gaillard C, Es PNv, Jolles J, Leeuw PWd. Repeated automatic versus ambulatory blood pressure measurement: The effects of age and sex in a normal ageing population. *J Hypertens* 1996;14(1):31-40.
29. Boxtel MPJv, Gaillard C, Houx PJ, Leeuw PWd, Jolles J. Is non-dipping in 24-hour ambulatory blood pressure related to cognitive dysfunction? *J Hypertens* (in press) 1998.
30. Ponds RWHM, Commissaris KJAM, Jolles J. Prevalence and covariates of subjective forgetfulness in a normal population. *Int J Aging Hum Dev* 1997;45:207-21.
31. Ponds RWHM, Boxtel MPJv, Jolles J. Age-related changes in subjective and objective cognitive functioning. (submitted).
32. Ponds RWHM, Jolles J. The effects of age on the Cognitive Failure Questionnaire. (submitted).
33. Ponds RWHM, Jolles J. The abridged Dutch Metamemory in Adulthood (MIA) questionnaire: structure, and effect of age, sex, and education. *Psychol Aging* 1996;11:324-32.
34. Ponds RWHM, Jolles J. Predictors of metamemory in normal population. (submitted).
35. Stevens FCJ, Kaplan C, Ponds RWHM, Diederiks JPM, Jolles J. Cognitive performance, social integration, and active lifestyles. (submitted).
36. Ponds RWHM, Jolles J. Memory complaints in elderly people: the role of memory abilities, metamemory, depression, and personality. *Educ Gerontol* 1996;22:341-57.